

clearance renal de digoxina en voluntarios normales, y que la coadministración de cimetidina no altera la farmacocinética de **PULTEX**®.

Datos de estudios *in vitro* con plasma humano indican que no tiene efecto sobre la unión a proteínas del grupo de drogas evaluadas (digoxina, fenitoina, warfarina e indometacina).

En voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración de amlodipina no altera significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Estudios farmacocinéticos con ciclosporina han demostrado que la amlodipina no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina.

Embarazo y lactancia: No se ha determinado la inocuidad de amlodipina en el embarazo o la lactancia en humanos. En los estudios reproductivos llevados a cabo en animales, no ha demostrado toxicidad, excepto una demora en el inicio del parto y prolongar el trabajo de parto en las ratas a niveles de dosis que fueron 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. De acuerdo con estos resultados, el uso durante el embarazo solo se recomienda cuando no existe una alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleve un riesgo mayor para la madre y el feto.

Efecto sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias: la experiencia clínica con la amlodipina indica que es poco probable que afecte la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

La amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios mas comúnmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, rubor, palpitations y mareo. No se ha observado ningún patrón de anomalía clínicamente significativo.

Los efectos adversos que se observaron con el uso de la droga en el mercado, con menos frecuencia incluyeron alopecia, alteraciones del hábito intestinal, artralgia, astenia, dolor de espalda, dispepsia, disnea, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, aumento de la frecuencia urinaria, leucopenia, malestar, cambios de humor, sequedad bucal, calambres musculares, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, sudoración aumentada, síncope, trombocitopenia, vasculitis, y trastornos visuales.

En muchos casos la asociación causal es incierta. Raramente, la reacción alérgica incluye prurito, rash, angioedema, y eritema multiforme.

También se han informado, escasamente, hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas (en general consistente con colestasis). Se han informado algunos casos, asociados con la utilización de la amlodipina, lo suficientemente severos como para requerir hospitalización. En muchos casos, la asociación causal es incierta.

Al igual que con otros bloqueantes de los canales de calcio, los siguientes eventos adversos han sido raramente informados y no pueden ser distinguidos de la historia natural de la enfermedad subyacente: infarto de miocardio, arritmias (incluyendo taqui-

cardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor precordial.

SOBREDOSIFICACION:

En humanos, la experiencia con sobredosis intencional es limitada. El lavado gástrico puede ser de utilidad en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una sobredosis de la droga puede provocar vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión sistémica subsiguiente y probablemente prolongada. La hipertensión clínicamente significativa debida a sobredosis de **PULTEX**®, requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades y control del volumen del fluido circulante y de la producción de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista ninguna contraindicación para su uso.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir el efecto de los bloqueantes de los canales de calcio. La diálisis probablemente no tenga ningún beneficio debido a que posee una elevada capacidad de unión a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

• Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/4962-2247

• Hospital A. Posadas

(011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACION:

PULTEX® 5 mg: Envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

PULTEX® 10 mg: Envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura ambiente menor de 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.867.

Dirección Técnica: Débora De Lucca - Farmacéutica.

Elaborado en: Virgilio 844/56 - Ciudad Aut. de Buenos Aires.

Santa Rosa 3676 - Victoria - Pdo. de San Fernando.

Fecha de última actualización: Enero de 2005

PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336 - Ciudad Aut. de Buenos Aires.

Tel.: (011) 4382-1454. Líneas rotativas.

50002



PERMATEC
LABORATORIO MEDICINAL S.A.

PULTEX® AMLODIPINA 5 mg y 10 mg

Comprimidos recubiertos 5 mg y 10 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina besilato (como base).....	5 mg	10 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	73.0 mg	94.0 mg
Fosfato dibásico de calcio.....	180.568 mg	180.936 mg
Almidón glicolato sódico.....	2.0 mg	3.0 mg
Estearato de magnesio.....	1.5 mg	2.0 mg
Opadry HP II (alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco).....	10.0 mg	10.0 mg
Oxido de hierro rojo.....	-----	0.2 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Antianginoso.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Esta indicado como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y puede ser utilizado como único agente para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no han sido controlados adecuadamente con un agente antihipertensivo único, pueden beneficiarse con la adición de **PULTEX**®, el cual ha sido utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueantes beta-adérgicos, o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Esta indicado como tratamiento de primera elección en la isquemia miocárdica, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variante) de la vasculatura coronaria. **PULTEX**® puede ser utilizado, cuando la clínica del paciente sugiera un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, aún donde no se haya confirmado vasoespasmo/vasoconstricción. **PULTEX**® puede ser utilizado tanto como monoterapia como en combinación con otras drogas antianginosas en pacientes con angina que son refractarios a los nitratos y/o dosis adecuadas de beta-bloqueantes.

Características farmacológicas:

Los procesos contráctiles del músculo cardiaco y liso dependen del movimiento celular de iones calcio a través de canales específicos. Amlodipina es una dihidropiridina (bloqueante del canal lento o antagonista de los iones calcio) e inhibe el flujo transmembrana de

los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y vascular lisa.

Se han detectado efectos inotrópicos negativos *in vitro*, pero no se han visto en animales intactos a dosis terapéuticas. La concentración sérica de Calcio no se ve afectada por amlodipina.

Dentro del rango de pH fisiológico, Amlodipina, es un compuesto ionizado ($pK_a=8,6$), y su interacción cinética con el canal de calcio se caracteriza por un índice de asociación-disociación gradual con el receptor produciendo un efecto gradual.

Amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre la musculatura vascular lisa causando una reducción en la resistencia vascular periférica y una disminución de la presión arterial.

El mecanismo exacto mediante el cual alivia la angina no se ha determinado completamente, pero reduce la carga isquémica total por medio de las siguientes acciones:

1.- dilata las arteriolas periféricas por lo tanto reduce la resistencia periférica total (post-carga) en contra de la cual trabaja el corazón y se reduce la demanda miocárdica de oxígeno en cualquier nivel de ejercicio.

2.- probablemente involucre la dilatación de las arterias coronarias principales y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno miocárdico en los pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante) y atenúa la vasoconstricción coronaria inducida por el cigarrillo.

Farmacocinética y metabolismo:

Una vez transcurridas entre 6 a 12 horas posteriores a la administración oral de dosis terapéuticas es bien absorbido obteniéndose niveles máximos en sangre.

La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64% y 90%. La ingesta de comida no afecta la biodisponibilidad de **PULTEX®**. Es metabolizado mayormente por el hígado a metabolitos inactivos excretándose en la orina un 10% como droga sin cambios y un 60% como metabolitos.

Los estudios realizados *in vivo* han demostrado que aproximadamente el 93% de circulante se une a las proteínas del plasma en pacientes hipertensivos.

La eliminación plasmática es bifásica siendo la vida media de eliminación de aproximadamente 30 - 50 horas y concuerda con la dosificación única diaria.

Los niveles estables en plasma se alcanzan después de 7 - 8 días de dosificación consecutiva.

En pacientes ancianos y con insuficiencia hepática hay una disminución del clearance de amlodipina resultando un aumento del área bajo la curva (AUC) de aproximadamente 40-60% pudiendo requerirse una disminución inicial de la dosis. Un incremento similar del área bajo la curva fue observado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa.

Farmacodinámica: Hemodinámica:

En los pacientes con hipertensión, la administración de dosis terapéuticas, proporciona reducciones clínicamente significativas

de la presión arterial, tanto en las posiciones supina como de pie. Esta disminución de la presión no se acompaña de cambios en el ritmo cardíaco o los niveles de catecolaminas en plasma con la dosificación crónica.

Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipina disminuye la presión arterial y aumenta el ritmo cardíaco en estudios hemodinámicos de paciente con angina crónica estable, en ensayos clínicos, la administración crónica vía oral de amlodipina en paciente con angina normotensa no muestra cambios clínicamente significativos en el ritmo cardíaco ni en la presión arterial.

Con la administración oral diaria en forma crónica, la efectividad antihipertensiva se mantiene al menos por 24 horas.

La concentración plasmática de droga tiene correlación con su efecto en jóvenes y ancianos, también hay una correlación entre el efecto y la presión inicial del paciente, así pacientes con hipertensión moderada (presión diastólica de 105-114 mmhg), tienen un 50% de respuesta mayor que los pacientes con presión diastólica 90-104 mmhg. Experiencias con pacientes normotensos no muestran cambios clínicamente significativos de la presión arterial (+1-2 mmhg).

En pacientes hipertensos con función renal normal dosis terapéuticas de amlodipina resultan en una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento en la tasa de filtración glomerular y flujo renal efectivo sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

La hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina debido a que la droga comienza a actuar lentamente. En los pacientes con angina, la administración de amlodipina una vez por día, incrementa el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de angina, y el tiempo anterior a la aparición de 1 mm en la depresión del segmento ST, y decrece la frecuencia de ataques anginosos y el consumo de tabletas de nitroglicerina.

Amlodipina no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuado para pacientes con asma, diabetes y gota.

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el test de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase II-IV de la NYHA, han mostrado que la amlodipina no produce un deterioro clínico, evaluado mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica.

DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se administra por vía oral.

La dosis usual inicial de amlodipina es de 5 mg una vez por día (tanto para la hipertensión arterial como para la angina de pecho).

La dosis puede ser aumentada a un máximo de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

En los estudios realizados no fue necesario un ajuste de la dosificación de amlodipina al administrar concomitantemente diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Uso en Ancianos: se recomiendan regímenes de dosis normales.

Uso en Niños: no se ha establecido la seguridad y efectividad de la

amlodipina en niños.

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática: ver Advertencias y precauciones.

Uso en Insuficiencia Renal: la amlodipina puede ser usada en tales pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipina no están correlacionados con el grado de deterioro renal. La amlodipina no es dializable.

CONTRAINDICACIONES:

Esta contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas, la amlodipina, o cualquier otro de sus componentes inertes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Dado que la vasodilatación inducida por amlodipina es gradual al comienzo, raramente se ha informado hipotensión aguda luego de la administración oral de **PULTEX®**. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar amlodipina, como cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva: en general, los bloqueantes de los canales de calcio deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un estudio controlado con placebo, diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III-IV de la NYHA a los cuales se administraron digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora, ha demostrado que la amlodipina no causa un aumento en el riesgo de mortalidad o de mortalidad o morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Mayor Riesgo de Angina y/o Infarto de miocardio: raramente se han documentado pacientes, particularmente con enfermedad arterial coronaria obstructiva severa, que hayan sufrido un aumento de la frecuencia, de la duración y/o de la severidad de la angina o el infarto agudo al comenzar la terapia con bloqueantes de los canales de calcio o al aumentar la dosis. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Los incrementos en ABC y la vida media de eliminación en estos pacientes fueron los esperados.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática: como con todos los antagonistas de los canales de calcio, la vida media de amlodipina esta prolongada en los pacientes con deterioro de la función hepática y no se han establecido aun las dosis recomendadas. Por lo tanto esta droga debe ser administrada con cautela en estos pacientes.

Uso en ancianos: El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de la amlodipina es similar en ancianos y sujetos jóvenes.

Interacciones: ha sido administrado en forma segura con diuréticos tiazídicos, alfa y beta bloqueantes. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos y drogas hipoglucemiantes orales.

Algunos estudios han indicado que la coadministración de amlodipina con digoxina no modifica los niveles séricos de digoxina ni el